

Válasz Prof. Dr. Merkely Béla MTA doktori értekezésemre adott bírálatára

Köszönöm Dr. Merkely Béla professzor úrnak a részletes bírálatot és kérdéseit, amelyek révén lehetőségem nyílik az eredmények gyakorlati jelentőségét bővebben kifejteni.

Az alábbiakban részletesen válaszolok a bíráló által tett kritikai észrevételekre és kérdésekre:

A bíráló az értekezés 4.1.1.1 fejezetében hiányolta **„a fejezetből a vizsgált lakosság számát korosztályokra lebontva”**. A lakosságszámok azért nem kerültek bemutatásra, mert nem befolyásolják az eredményeket. Az alkalmazott indirekt standardizálás során számított várható halálozási esetszámok az egyes korcsoportok létszámát természetesen figyelembe veszik. Az eredmények értelmezésében a létszámok ismerete abban az esetben lenne fontos, ha a számított SHH értékek konfidencia intervalluma vagy statisztikai próbájának eredménye nem állna rendelkezésre, mert ebben az esetben a becslések pontosságának megítéléséhez ezek hiányában a lakosságszám nagysága némi támpontot adhatna. A vizsgálatban azonban a statisztikai próba eredményét bemutattam. Tájékoztatásul, a hiányolt lakosságszám adatok 1994. január 1-én (ezer főben): férfiak 0 éves 4,01; 1-14 éves 62,02; 15-64 éves 199,84; 65 éves és idősebb 26,60; nők 0 éves 3,95; 1-14 éves 59,76; 15-64 éves 199,95; 65 éves és idősebb 43,17.

„Mivel magyarázható, hogy a csecsemők tekintetében elsősorban a leány csecsemők halálózása bizonyult magasnak az adott régióban, miszerint 40 %-kal haladta meg a várt értéket?” A megyeszékhelyen kívül a leány csecsemők többlethalálózása valóban majdnem elérte a 40%-ot, a fiú csecsemőké a 13%-ot. Ez, a leány csecsemők esetében az országos átlag alapján várt 97 halálessettel szemben 136 tényleges halálessetet jelent. Ugyan az országos átlaghoz viszonyítva a többlethalálozás a leány gyermekek körében volt magasabb a megyében, maga a csecsemőhalálozás a fiúk körében volt valamelyest magasabb a megyében is, ahogy az országban általában. A két nem közötti különbség az országos átlaghoz képest kisebb volt, ennek következtében mutatkozott a leányok körében az országos átlaghoz képest nagyobb többlethalálozás. A világ túlnyomó részén jellemzően a fiú gyermekek körében magasabb a csecsemőhalálozás, mint a leány gyermekek körében. Ezt jellemzően biológiai, genetikai tényezőkkel magyarázzák, illetve újabb elméletként a fogantatás körüli környezeti tényezőkre vonatkozó hipotézis is megjelent, mely szerint ezek a tényezők befolyásolhatják a magzat nemét és a születéskörüli kockázatot is.

„Hogyan értelmezhető, hogy a megyeszékhely Nyíregyházán viszont az országosnál mindkét nemből lényegesen alacsonyabb halandóságot regisztráltak a 15-64 éves korosztályban, különös tekintettel a keringési és daganatos betegségek alacsonyabb halálozási mutatóira?” A település társadalmi-gazdasági fejlettsége a település lakónépesség számával szorosan összefügg. Számos halandósági elemzés igazolta, hogy Magyarországon a nagyvárosokban lényegesen alacsonyabb a halandóság, mint a kisebb településeken. Egy megye halandóságának lakónépesség kategóriák szerinti összevetése az országos mutatókkal

két tényező, a földrajzi elhelyezkedés és a településnagyság egyidejű vizsgálatát jelenti. Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében kedvezőtlenebbek a halálozási mutatók, mint az országos átlag, ugyanakkor Nyíregyházán alacsonyabb, mint az ország egészét magába foglaló átlagos mutató, de kedvezőtlenebb, mint a legtöbb másik megyeszékhelyen.

A 4.1.2.1. fejezet kapcsán a bíráló **„szerint szükséges lett volna az adatszolgáltató 11 megye és az egyes megyékben vizsgált lakosság számának, ill. a férfiak és nők arányának feltüntetése a dolgozatban. Hogyan értelmezhetők az eredmények országos szinten, ha a dolgozat előző fejezetében bemutatott eredmények is igazolják az egyes megyéink között mutatkozó nagy különbségeket, pl. a mortalitás tekintetében?”** Tekintettel arra, hogy a fejezetben bemutatott prevalencia mutatók gyakorisági mutatók, azaz az esetszámok a népességszámmra vannak vonatkoztatva, így nincs jelentősége a lakosság számnak az eredmények értelmezésében. Egyetérttek a bírálóval, hogy a 11 megye adatai alapján országos becslés csak igen korlátozottan adható, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy Budapest nem szerepel a vizsgálatban résztvevő települések között.

„A négy – szintén nem megnevezett – megyére vonatkozó fő eredményeket bemutató 3. táblázat is részletesebb magyarázatra szorulna. A táblázat szerint pl. 55 év feletti magyar nőkben lényegesen gyakoribbnak tűnik a hipertónia előfordulása, mint férfiakban. Hogyan magyarázható ez az eredmény?” A kérdéses négy megye Zala megye, Győr-Moson-Sopron megye, Hajdú-Bihar megye és Szabolcs-Szatmár-Bereg megye voltak. A nők körében észlelt magasabb hipertónia prevalencia nem egyedi jelenség, más országban (pl. az USA-ban a 65 felettiek körében az NHANES vizsgálat is hasonló tapasztalt). Ugyanakkor a bemutatott prevalenciákban jelentkező különbség részben a férfiak körében tapasztalt magasabb rejtett morbiditásnak köszönhető. Erre utal a Zala, illetve Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében végzett rejtett morbiditás vizsgálatunk eredménye. Figyelembe véve a rejtett morbiditás mértékét is, a vizsgálatba bevont 55-64 éves korosztályban ugyan még mindig magasabb volt valamelyest a nők körében a prevalencia, de a különbség mértéke lényegesen kisebb volt, mint ennek figyelembe vétele nélkül. A prevalenciák eltérésének értelmezésekor figyelembe kell venni még, hogy számos nemzetközi vizsgálat mutatott ki különbséget férfiak és nők között a hipertónia kezelés alkalmazásában, illetve közismert a kardiovaszkuláris megbetegedések nemek szerint eltérő incidenciája is, ami a hipertóniás férfiak nőköz képest magasabb keringési betegség okozta halandóságát eredményezi. Így azonos, vagy némileg magasabb incidencia mellett is alacsonyabb prevalencia várható a férfiak körében.

„A 4.2.1.1. fejezet telepszerű körülmények között élők összehasonlító kérdőíves egészségfelmérésnek eredményeit ismerteti három magyar megyére vonatkoztatva és az Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF) adataival összehasonlítva. Mindenképpen érdekes lett volna, ha a szerző mellékletként csatolja a dolgozathoz a tárgyalt kérdőívet, illetve pontosan definiálja a telepszerű körülmények között élők fogalmát.” Az Országos Lakossági Egészségfelmérés teljes dokumentációja elérhető az Interneten, jelenleg a felmérést végző munkacsoport jogutódját foglalkoztató Országos Egészségfejlesztési Intézet

honlapján (<http://www.oefi.hu/olef/olef.html>). A telepszerű körülmények között élők meghatározása valóban nem szerepelt a dolgozatban, a vizsgálatról szóló eredeti közleményben (Kósa Zs, et al. Am J Public Health 2007;97:853-9.) és magyar nyelvű utánközlésben (Kósa Zs, et al. Népegészségügy 2008;86:5-14.) igen. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálat célkitűzése szerint a roma népesség egészségének vizsgálatára irányult. Ahogy a közleményben írtuk:

„A kutatók számára az is jelentős nehézséget okoz, hogy kit tekintsenek romának. E népesség körében ugyanis jelentős eltérés tapasztalható a nyelv és nyelvjárás, kultúra, vallás és szociális helyzet területén. A roma lakosság egy része asszimilálódott és vegyes házasságot kötött a többségi populáció tagjaival, ugyanakkor sokan élnek a többségi társadalomtól elkülönülten. A roma népesség kulturális megközelíthetlensége megnehezíti az egészségi állapotra irányuló kutatásokat. A romák erős „mátság-tudata” fontos szerepet játszik e megközelíthetlenségben. A kutatásokat tovább nehezíti az az európai etnikai kisebbségek körében – legális státuszuktól függetlenül – elterjedt széleskörű félelem, hogy az etnikai statisztikai adatokkal visszaélhetnek. Ilyen megfontolásból az etnikai identitásra vonatkozó kutatási célú adatgyűjtés a legtöbb európai országban szigorúan szabályozott. A jogi támadhatóságtól való félelem és az adatvédelmi jogszabályok hibás kutatói értelmezése azt eredményezte, hogy a roma lakosság létszámára vonatkozóan sok európai országban hiányoznak a megbízható adatok.” Ennek a problémának az áthidalására végeztük a felmérést a telepszerű körülmények között élők körében, tudva, hogy nagyon magas körökben a roma lakosság aránya, és a roma lakosság körében is a leghátrányosabb helyzetben lévők közé tartoznak. A telepszerű körülmények között élőket az alábbi módon határoztuk meg:

„2001 és 2003 között részletes környezeti felmérés készült abban a három megyében (Borsod-Abaúj-Zemplén, Hajdú-Bihar és Szabolcs-Szatmár- Bereg), ahol a legmagasabb a roma népesség aránya. A felmérés azonosította a telepeket (ahol szinte kizárólag romák éltek), és rögzítette a telepeken élők számát. Bár a roma népesség létszámának pontos meghatározása több szempontból is bizonytalan, becslések alapján a romák kb. 6–10%-a él telepszerű körülmények között. A környezeti felmérésben azonosított, legalább négy házból álló telepek és azok térképes megjelenítése képezte a jelen egészségfelmérés alapját. Összesen megközelítőleg 62 000 fő él ezeken a telepeken a három megyében (a megyék össznépessége: 1 877 243 fő). A felmérés során a tervezett mintaszámot 1000 főben határoztuk meg, akik e telepszerű körülmények között élnek, és 18 évesek vagy annál idősebbek.”

„A telepszerű életmódot folytató kisebbség körében végzett felmérés csak bizonyos megyékben történt meg. Összehasonlították-e az adatokat az OLEF-nek csak az ugyanezen megyékben gyűjtött adataival? A kapott eltérés abban az esetben is jelentős lett volna, ha csak a vizsgált megyékben gyűjtött OLEF adatokat vizsgálják meg?” A telepszerű körülmények között élők egészségének és egészség meghatározó tényezőinek vizsgálata során népegészségtani és népegészségügyi gyakorlati szempontból az a fő kérdés, hogy mennyiben a roma etnikum kulturális, illetve az ehhez kapcsolódó esetleges egyéb speciális

tényezők magyarázzák az átlagos lakosságnál többnyire rosszabb egészségi állapotot és kedvezőtlenebb egészségmagatartást. Egyszerűbben fogalmazva, a telepszerű körülmények között élők egészsége eltér-e a hasonlóan kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzetben lévőek egészségétől? Következésképpen, mennyiben szükségesek speciális megközelítések az egészségük javítása érdekében? Az összehasonlítást ezért nem a megyék átlagos adataival végeztük, hanem az általános populáció legalacsonyabb jövedelmi kvartilisébe tartozó háztartásaiban élők adataival. Ezt a mintanagyság drasztikus csökkenésének elkerülése érdekében az OLEF2003 adatait tekintve nem korlátoztuk Borsod-Abaúj-Zemplén, Hajdú-Bihar és Szabolcs-Szatmár-Bereg megyékre, lévén az egészségi állapotban megmutatkozó területi különbségek meghatározó része jól magyarázható az eltérő társadalmi-gazdasági helyzettel. Az eredményeink arra utaltak, hogy a telepszerű körülmények között élők egészségi állapota és egészség-magatartásuk egyes jellemzői kedvezőtlenebbek, mint az általános populáció legszegényebb negyedébe tartozó háztartásokban élőké. E megfigyelés alapján további, az értekezésben nem szereplő, de a Journal of Epidemiology and Community Health folyóiratban közlésre került részletes elemzéseket végeztünk. Azt vizsgáltuk, hogy a szociális helyzet mennyiben közvetítő a roma etnikum és a kedvezőtlen egészségi állapot között, azaz mennyiben igaz az az egyszerű modell, miszerint a roma etnikumúak körében kizárólag a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzet magyarázza a kedvezőtlen egészségi állapotot és egészségmagatartást. Az eredményeink arra utaltak, hogy a társadalmi-gazdasági helyzet rendkívül erős meghatározó tényezője a telepszerű körülmények között élők egészségének. A telepszerű körülmények között élők kedvezőtlen egészségi állapotát lényegében teljes mértékben megmagyarázza a rosszabb társadalmi-gazdasági helyzetük (jövedelem, iskolázottság, foglalkoztatottság). Ugyanakkor az egészségmagatartásukat (pl. dohányzási, táplálkozási szokások) nem magyarázta teljes mértékben.

„A részletezett eredmények szerint a telepszerű körülmények között élő 44 évnél idősebbek 10%-kal nagyobb gyakorisággal minősítették egészségi állapotukat „rossznak” vagy „nagyon rossznak”, mint az általános populáció alsó jövedelmi szintjén élők. Véleménye szerint szerepet játszott-e a kapott adatokban a válaszadók pszichés státusza?” Az etnikumról, mint az egészségi állapot egy meghatározó tényezőjéről a tudományos irodalomban hosszú ideje folyik vita. Számos elmélet látott napvilágot a kérdéskörben. A pszicho-szociális modell szerint az etnikum szerint eltérő egészségmagatartás részben a szociális kirekesztés, a diszkrimináció miatti krónikus stressznek tulajdonítható. A pszichés státusz, a mentális egészségi állapot ennek megfelelően szerepet játszik a vélt egészség percepciójában.

„Az egészségügyi ellátások igénybevétele során diszkriminációt vélelmezett a telepszerű körülmények között élő 35%-a. Vizsgálták-e, hogy a diszkrimináció pontosan milyen formában nyilvánult meg, esetleg hogy a vélt diszkrimináció valóban jogos sérelmeken alapult-e?” Ahogy az OLEF2003-ban, úgy a telepi felmérésben is mindössze két kérdés szólt a diszkriminációról:

„Tapasztalt-e az ellátás során hátrányos megkülönböztetést, diszkriminációt az Ön személyével kapcsolatban?

- a. igen
- b. nem”

Amennyiben a válaszadó igennel válaszolt, akkor kérdezték tőle a következő kérdést:

„Mit gondol, miért érte Önt diszkrimináció, hátrányos megkülönböztetés? Több válasz is megjelölhető!

- a. életkora miatt
- b. neme miatt
- c. nemzetisége, etnikai hovatartozása, vagy bőrszíne miatt
- d. egészségi állapota miatt
- e. testi fogyatékosága miatt
- f. testi adottságai, például kövérsége, soványsága miatt
- g. megjelenése, például öltözete, ruházata, viselkedése miatt
- h. kevés pénze miatt, például nem tudott, vagy csak kevés hálapénzt tudott adni
- i. társadalmi helyzete miatt
- j. egyéb okok miatt”

Azaz a felmérésből nem derül ki, hogy pontosan milyen formában nyilvánult meg és hogy a vélt diszkrimináció valóban jogos sérelmeken alapult-e? Egy általános egészségfelmérés ez utóbbi vizsgálatára nem is alkalmas.

A vizsgálat eredményei alapján „A telepszerű körülmények között élők által észlelt diszkrimináció a megkérdezettek 69%-a (95% MT 62–75%) szerint az etnikai hovatartozásukkal vagy bőrszínükkel volt kapcsolatba hozható; míg 18 % (95% MT 13–24%) a szociális helyzetének tulajdonította azt. Ezen okok gyakorisága az általános populációban 6% (95% MT 3,3–11%), valamint 5% (95% MT 0,7–9,1%) volt.” (Kósa Zs, et al. Népegészségügy 2008;86:5-14.)

A 4.2.2.1. fejezet kapcsán vetette fel a bíráló, hogy **„A 2. ábra alapján az 55-69 éves korosztályban a hypertonia gyakoriságát 88 %-nak találták férfiakban, 87%-nak pedig nőkben. További meglepő adat, hogy az IDF kritériumok alapján az 55-69 éves magyar férfiak 83%-a és a nők 95%-a centrális típusú elhízásban szenved. Ezek a feltűnően magas gyakoriságok nem abból fakadnak, hogy a vizsgálatban a háziorvosi praxisban megjelenő betegek adatai szerepelnek? A háziorvosnál megjelenők populációja feltehetően az átlagnál betegesebb populáció, hiszen az egészségesek nem keresik fel a háziorvost. A dolgozat nem részletezi a vizsgált megyéket és azok sajátosságait, mégis: észleltek-e jelentős területi különbségeket a metabolikus szindróma előfordulására vonatkozóan?”** A vizsgálati populációt nem a háziorvoshoz forduló alkották. A vizsgálatban a résztvevő a HMAP-ban résztvevő 8 megyéből (Baranya megye, Bács-Kiskun megye, Győr-Moson-Sopron megye, Hajdú-Bihar megye, Heves megye, Komárom-Esztergom megye, Szabolcs-Szatmár-

Bereg megye, Zala megye) 59 háziorvos vállalta. A háziorvosi praxisukban regisztrált 20-69 éves lakosság köréből véletlenszerűen választottuk ki a vizsgálatba bevont személyeket. A felkértek 91%-a vállalta a részvételt, azaz nagyon csekély az esélye annak, hogy szelekciós torzítás magyarázná az eredményeket. Vizsgáltuk a metabolikus szindróma prevalenciájában mutatkozó esetleges megyei különbségeket. A korra és a nemre történt korrekció mellett nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a megyei prevalenciákban.

A 4.3.1.1. fejezettel kapcsolatosan kérdezte a bíráló, hogy **„A stroke halálozás minden magyar régióban csökkenő tendenciát mutat? Hogyan értelmezhető, hogy a 4. ábrán ismertetett eredményei szerint a stroke halandósága Észak-Magyarországon ill. Zala és Somogy megyékben lényegesen magasabb az országos átlagnál, helyenként annak akár közel kétszerese?”** A stroke halálozás Magyarország minden régiójában csökkenő trendet mutatott a vizsgált időszakban. Az észak-magyarországi és dél-dunántúli régió (Somogy és Baranya megyék) halandósági többlete nem specifikus stroke-ra. Az ország két leghátrányosabb térségében majd minden halálok esetén jelentős többlethalálozás mutatkozik, amely egyértelműen a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzet, az abból fakadó mentális problémák, kedvezőtlen egészség-magatartás és környezeti viszonyok következményei. Egyszerűen fogalmazva, rosszabb körülmények között és rosszabbul élnek ezekben a térségekben az emberek, mint az ország egyéb területein. A Zala megyei stroke többlethalálozás konzisztensen jelentkezik a halandósági elemzésekben és a magasabb megbetegedési gyakoriság a HMAP statisztikaiban. Ahogy ezt egy másik bíráló hasonló felvetésére jeleztem „a deskriptív epidemiológiai vizsgálatok által az egyes populációkban jelentkező eltérő mértékű betegségterhekről feltárt eltérések magukkal kellene vonják a kockázati tényezők célzott feltárását, és ezen ismeretekre alapozva a célzott beavatkozásokat megfelelően működő népegészségügyi rendszerben. A fertőző betegségek járványaitól eltekintve, ez sajnos még nem gyakorlat hazánkban. Forrás sajnos nem állt rendelkezésre további célzott kutatásra, a népegészségügyi szolgálat pedig nem végez ilyen jellegű vizsgálatokat. ... megemlíthető, hogy a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtési Programban a hipertónia gyakorisága Zala-megyében konzisztensen a legmagasabb értékűek közé tartozik.”

A bíráló kifogásolta, hogy **„3. ábra képaláírásában szükséges lett volna az EU-10 és EU-15 kifejezések jelentésének pontos magyarázatát adni.”** Az EU-10 és EU-15 országok általánosan használt ország csoportbesorolások a népegészségügyi elemzésekben, de tekintettel arra, hogy az értekezés egy szélesebb szakmai közvéleménynek íródott, valóban célszerű lett volna magyarázatát adni. EU-15 alatt értik az Európai Unióhoz 2004-et megelőzően csatlakozott országokat, EU-10-nek pedig a 2004-ben csatlakozott országokat.

Az 5.1.1.1. fejezetre vonatkozóan a bíráló kérdése arra vonatkozott, hogy **„Mekkora volt a 65 Hgmm alatti diastolés RR értékkel bírók átlagos RR értéke a kezelt ill. nem kezelt csoportban? Volt-e ebben a tekintetben szignifikáns különbség a két csoport között?”** A kezelt csoportban 57,6 Hgmm, a nem kezelt csoportban 58,7 Hgmm. A nagy mintaszám

következtében ez a biológiailag kis különbség statisztikailag erősen szignifikáns ($p=0,0009$). Hipotézisünk szerint az eltérő stroke kockázatért ebben a két csoportban nem az eltérő vérnyomás, hanem a kezelt hipertóniásokban az autoregulációs küszöb feljebb tolódása a felelős.

Az 5.1.2.1. fejezet kapcsán a bíráló azt a kérdést tette fel, hogy **„Milyen átlagos utánkövetési idő alatt valósult meg a nifedipine adás által előidézett korrigált vérnyomás csökkenés halálozás, súlyos stroke és tünetképző szívelégtelenség rizikócsökkentő hatása az ACTION vizsgálat beteg populációján?** Az átlagos követési idő a vizsgálatban 4,9 év volt.

A placebo kontroll alapján számolt RR csökkenés kisebb volt, mint a tényleges RR csökkenés, mégis több betegség rizikóját csökkentette szignifikánsan. Hogyan magyarázható ez a tény? Az átlaghoz való regresszió hatását figyelmen kívül hagyva a vérnyomás átlagos csökkenése valóban nagyobbra adódott, de ebben az esetben a vérnyomás értékekre az egyéni ingadozásból és a mérési hibából fakadóan jelentős zaj rakódott, ami a második méréskor az átlaghoz való regresszió jelenségében jelentkezett. A korrigálatlan vérnyomás alkalmazása esetén az egyes emberek közötti kontrasztok torzultak. Így például egy adott mértékű vérnyomáscsökkenéssel jellemzettek csoportjában benne voltak azok is, akik a saját valós értékükhöz regrediáltak, mert valamiért (pl. stressz, mérési hiba, stb.) az első méréskor szélsőségesen magas vérnyomást mértek náluk. Ugyanilyen torzítások fordultak elő a bizonyos mértékű vérnyomás emelkedéssel jellemzettek csoportjában is. A 8. ábrán jól látható, hogy a kezdetben alacsony szisztolés vérnyomású (<120 Hgmm), nifedipin csoportba tartozó betegek második mért szisztolés vérnyomásának átlaga konzekvensen nagyobb az elsőnél, de egyáltalán nem magasabb, mint a hasonló kiinduló értékkel bíró, a placebo csoportba tartozó betegek második mért vérnyomásának átlaga. Ugyanez igaz a diasztolés vérnyomásra is. A vérnyomáscsökkenés hatásának becslése lényegében úgy történik, hogy az eltérő mértékű csökkenéssel rendelkezők körében kerül összehasonlításra a kimeneteli esemény gyakorisága. Korrigálás nélkül a fentiek miatt nem a tényleges különbségek függvényében történik a becslés, emiatt nem lehetett kimutatnia hatást. Ugyan összességében a korrigált elemzésben kisebb a vérnyomás csökkenés értéke, de a torzítástól mentesítve, a valós vérnyomásváltozási kontrasztokat vizsgálva, detektálható volt a hatás.

Az 5.2.1.1. fejezetre vonatkozó kérdése a bírálónak, hogy **„Differenciáltak-e a krónikus májbetegségben szenvedő betegek között etiológia szerint, pl. igazolt krónikus hepatitis vs. alkoholos májcirrhosis?”** Erre sajnos nem volt mód a vizsgálatban. A vizsgálat gyengeségei között kell említeni, hogy a krónikus májbetegség diagnózisa csak fizikális és laborvizsgálati eredményeken alapult. Az ismert betegek esetén is viszonylag korlátozott volt a kóreredetre és a betegség típusára vonatkozó információ. Különösen igaz ez azokra a betegekre, akikről a kutatás során derült ki a betegsége.

„Hogyan hasznosíthatók a 6.1. fejezetben ismertetett, aktív és inaktív szisztémás lupus erythematosus-ban szenvedő betegeken végzett multiplex antigén microarray módszerrel

végzett immunkomplex vizsgálataik a klinikai gyakorlatban?” A vizsgálat eredményei lehetőséget teremtenek a lupus erythematosus diagnosztikájának fejlesztéséhez. Ennek keretében először ellenőrizni kell, hogy a vizsgálatunkban tapasztalt eredmények, amelyek az aktív SLE, inaktív SLE betegek és a lupusban nem szenvedő betegek közötti diszkriminációs képességre vonatkoztak, reprodukálhatóak-e a derivációtól eltérő vizsgálati populációban. Ezt követően kialakítható az a diagnosztikus függvény, amely az eredmények alapján becslést tud adni az aktív, illetve az inaktív SLE valószínűségére. Kedvező eredményesség és költség-hatékonyság esetén a módszer bekerülhet a klinikai gyakorlatba. A munkák ezen a területen jelenleg is folynak.

A 7.1.2.1 fejezetre vonatkozóan a bíráló több kérdést is megfogalmazott. **„Mivel magyarázható a K-vitamin antagonisták az ACTION vizsgálat 7.1.2.1. fejezetében ismertetett eredményei szerint kimutatott jelentős mortalitás-növelő hatása ischaemiás szívbetegeken? Vizsgálták-e, hogy a betegek milyen %-ban voltak terápiás INR tartományban a vizsgálat során?”** Nem vizsgáltuk az elemzés során, hogy a betegek a követési idő hány %-ában voltak terápiás INR tartományban. Abban az elemzésben, ahol csak egy-egy gyógyszercsoport szerepelt a modellben, a mortalitás növekedést az indikáció okozta zavaró hatásnak tulajdonítottuk, azaz annak a jelenségnek, hogy a K-vitamin antagonistát szedő betegeknek volt a legmagasabb a trombózis kockázata, ezért kapták ezt a gyógyszert. Hiába korrigáltunk számos tényezőre ezt a torzítást ebből az elemzésből nem tudtuk kiszűrni. Ugyanakkor abban a modellben, amelyikben az összes vizsgált gyógyszer szerepelt magyarázó változóként a koron, a nem, az anamnézisben szívinfarktuson, szívelégtelenségen, stroke-on, az anginás rohamok gyakoriságán, a szignifikáns koszorúsér léziókon, a dohányzási szokásokon, a szérum összkoleszterin és kreatinin szinten, a vérnyomáson, a diabetes mellituson, valamint a bal kamra ejekciós frakció értéken kívül, a K-vitamin antagonisták hatása pozitív volt, szignifikánsan csökkentették a halálozást, valamint a halálozás, szívinfarktus, stroke és akut szívelégtelenség összetett kimenetel veszélyét is, ahogy ezt az értekezés 14. táblázata mutatja.

„A Ca-antagonisták vizsgálatukban mortalitás-csökkentőnek bizonyultak ischaemiás szívbetegeken, míg egyéb nagy tanulmányok ezt nem igazolták. Mivel magyarázható ez az eredmény?” A magyarázat többértű. Az 1990-es évek közepén több megfigyeléses vizsgálat leírta, hogy a rövidhatású kalcium-csatorna blokkolók növelhetik a koronária események kockázatát stabil anginában szenvedő betegekben. Ugyanebben az évben megjelent néhány rövidtávú randomizált klinikai kísérlet meta-analízise, amely az összmortalitás emelkedését írta le. Az ACTION kísérletet kiinduló hipotézise az volt, hogy a hosszú hatású kalcium-csatorna blokkolók hatásossága és biztonságossága eltérő a rövid hatásúakétól, összhangban azzal a megfigyeléssel, hogy hipertóniás betegekben is eltérő a hatásuk. Az ACTION vizsgálat fontos jellemzője volt, hogy a nifedipine-t a szokásos terápiához hozzáadva kapták a betegek. Az ACTION kísérlet idején (beválogatás 1996. november-1998. december) elfogadott nézet szerint ugyanis csak másod vagy harmad vonalbeli szerként jöhetett szóba anginás betegekben, ha nem reagáltak megfelelően β -blokkolóra vagy nitrátra. Így stabil

anginában sem lehetett volna első vonalban kipróbálni. Ezzel összhangban a nifedipin ágon a betegek a követési idő 77%-ban szedtek β -blokkolót. A klinikai kísérlet eredménye az volt, hogy nem találtak különbséget a nifedipin és a placebo ág között a szívinfarktus, refrakter angina, stroke, akut szívelégtelenség és perifériás revaszkularizáció mentes túlélésben. Ugyanakkor a nifedipin ágon alacsonyabb volt a perkután transzlumináris koronária angioplasztika és a by-pass műtét incidenciája. Azaz az ACTION vizsgálat nem igazolta, hogy a hosszú hatású nifedipine csökkentené a mortalitást. Ugyanakkor a randomizált klinikai kísérletek a közhiedelemmel ellentétben gyakorta nem mentesek jelentős torzításoktól. A randomizáció és a besorolás szerinti elemzés ugyan biztosítja, hogy a kiinduláskor a prognosztikus tényezők tekintetében a kezelési csoportok között meglegyen az összehasonlíthatóság, a zavaró hatás a követési idő alatt is jelentkezhethet, különösen egy olyan betegség esetén, ahol súlyos állapotváltozások történnek, amelyek kihatnak a gyógyszerelésre is. A klinikai kísérletek egyszerű elemzése erre nem tud korrigálni. A megfelelő elemzés igen bonyolult, mert a beteg állapota (pl. vérnyomása) egy adott pillanatban befolyásolja az indikációt, de a jövőbeni állapota közvetítő tényező lehet a vizsgált kimenetel felé. Ezért egy-egy pillanatban a múltbeli zavarótényezők korrigálni kell, de jövőbeli közvetítő tényezőkre nem. Erre a standard regressziós elemzési módszerek nem képesek. Ezért alkalmaztunk a problémát kezelni képes G-beclést az időben változó kezelések és zavaró tényezők elemzésére, a keringési betegségek prognózisának elemzésében elsőként. Ebben az elemzésben mutattuk ki, hogy az anginás betegekben alkalmazott számos gyógyszer, így a hosszúhatású nifedipine mortalitás csökkentő hatását is. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy míg a fentebb leírtak miatt a klinikai kísérletek jellemzően alulbecslik a hatást, addig a tényleges gyógyszeresedést és állapotot figyelembe vevő obszervációs vizsgálat mégoly alapos korrigálás esetén sem tudja teljes biztonsággal kizárni az indikáció okozta zavaró hatást. Összefoglalóan megállapítható, hogy a randomizált klinikai vizsgálatokból származó hatásosság becslések és az obszervációs vizsgálatokból származó eredményesség becslések eltérése nem meglepő, mert egyrészt a gyógyszerek alkalmazásának eltéréseiből fakadóan ténylegesen eltérő lehet hatás, másrészt az eltérő mértékű torzítások és elemzési módszerek miatt is különbözőek.

„Vizsgálták-e az elvégzett PCI-k mortalitás-csökkentő hatását azok indikációi - akut koronária szindróma, STEMI, nSTEMI, elektív beavatkozás - szerint elkülönítve?” Nem vizsgáltuk.

„Hogyan értelmezhető, hogy vizsgálatukban a béta-blokkolók alkalmazása a halálozás-szívinfarctus-stroke-szívelégtelenség kombinált kimenetelének veszélyét növelte, míg számos egyéb vizsgálat éppen ennek az ellenkezőjét igazolta?” A válasz részben megegyezik a Ca-csatorna blokkolók mortalitás csökkentésére vonatkozó kérdésre adott válasszal. Másrészt stabil anginában szenvedő betegekben a β -blokkolók hatásossága korántsem egyértelmű. A NICE 2012-es irányelve szerint, amely figyelembe veszi a legfrissebb meta-analízisek eredményeit is: „A bizonyítékok arra utalnak, hogy β -blokkolóknak stabil anginában nincsen se szignifikáns pozitív se negatív hatása a halálozásra, összevetve

placebóval vagy egyéb antianginás terápiával. Egy 2012-es, 26 randomizált klinikai kísérlet eredményét összegző meta-analízis szerint (Shu de F, et al. Eur J Prev Cardiol 2012; 19(3):330-41.) „a β -blokkoló kezelés szignifikánsan csökkentette az összhalálózást, amennyiben nem alkalmaztak kontroll csoportot, ..., de nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a placebóhoz (EH 0,92, 95% CI 0.62 to 1.38) ... „

„A β -blokkolókról 3 évtizeddel ezelőtt igazolták, hogy csökkentik a reinfarktus incidenciáját, és következményesen kardioprotektív hatásúnak tekintették őket széleskörű kardiovaszkuláris indikációban, mint például hipertóniában, cukorbetegségben, angina pectorisban, pitvarfibrillációban, illetve perioperatíván is. Bár csökkentik a vérnyomást, soha nem igazolták, hogy szövődménymentes hipertóniában csökkentenék a megbetegedéseket és a halálózást. Ugyancsak, a β -blokkolók nem előzik meg jobban a szívelégtelenséget hipertóniásokban mint az egyéb vérnyomáscsökkentők. A β -blokkolókról kimutatták, hogy növelik a cukorbetegség kialakulásának kockázatát. ...A β -blokkolók csökkentik a tüneteket krónikus stabil anginában szenvedő betegekben, de nem csökkentik a szívinfarktus kockázatát. ...Összességében a bizonyítékok ellene szólnak a β -blokkolók univerzális kardioprotektív hatásának, de arról tanúskodnak, hogy speciális kardiovaszkuláris indikációkban hasznos az alkalmazásuk.” (Messerli FH, et al. J Intern Med 2009;266(3):232-41.) Lévéen az ACTION vizsgálatban résztvevő betegek 50%-a a vizsgálat kezdetén átesett már szívinfarktuson, kedvező hatást vártunk az elemzésben a vizsgált kombinált kimenetelen is. Figyelembe véve az irodalmi adatokat azonban, nem volt teljesen váratlan, ha nem találunk pozitív hatást a halálozás-szívinfarktus-stroke-szívelégtelenség kimenetel tekintetében. A vizsgálatunkban talált mérsékelten emelkedett kockázat nem várt eredmény volt, vélhetően a nem teljes mértékben kontrollált zavaró hatás eredménye. Ugyanakkor a véletlen ingadozás szerepe sem zárható ki, a veszélyhányados 95%-os konfidencia intervallumának alsó határa 1,05 volt.

A 7.2.1.1. fejezetben bemutatásra kerülő prognosztikus függvény kapcsán a bíráló kérdése, hogy **„Milyen alapon került be a rizikófaktorok közé a 430 msec-nál nagyobb QT intervallum? QT vagy korrigált QT időtartamot vettek alapul a vizsgálatban?”**. Mivel a vizsgálat idején ismert volt, nagyobb QT, illetve QTc intervallum megnöveli a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát az általános populációban, a vizsgálatunkban ez a változó is felkerült a vizsgálandó, potenciális prognosztikus indikátorok közé. Az elemzés eredménye azt mutatta, hogy a stabil anginában szenvedő betegek körében is független prognosztikus tényező. Nem korrigált QT időtartammal számoltunk.

A bíráló megemlíti, hogy **„A publikációk leírása helyenként nem azok pontos címét tartalmazza, esetenként csak az első három szerzőt részletezi, más közleményeknél ennél több szerzőt is felsorol.”**. A nem pontos cím sajnálatos elírás. A szerzők feltüntetése esetén azt az általános elvet követtem, hogy maximum 6 szerzőig mindegyik szerző nevét feltüntettem, hét és afeletti szerzőszám esetén csak az első három szerzőt, a többiekre az et al. kifejezéssel utaltam.

A bíráló hiányolt „a dolgozat végéről egy egységes összefoglalót is, melyben a szerző elhelyezné vizsgálatait a nemzetközi irodalomban olvasható aktuális kutatási eredmények sorában, érintve a korábban végzett vizsgálatait gyakorlati hasznosítását is. E megbeszélés hiányában többnyire hiányzik a közelmúltban megjelent irodalmak áttekintése is a dolgozatból.” Elfogadom az építő jellegű kritikát, amely az összefoglaló fejezet hiányára vonatkozóan egybeesik egy másik bíráló véleményével. A magyarázat az értekezés bizonyos fokig rendhagyó célkitűzésében és felépítésében rejlik. Az értekezés nem a vizsgálatok klinikai, népegészségügyi jelentőségére és eredményeire fókuszál, hanem az epidemiológia módszertanának minél szélesebb körű bemutatására és illusztrálására. Emiatt népegészségügyi, klinikai szempontból saját magam által is fontosnak vélt vizsgálatok nem kerültek be az értekezésbe (pl. a vizsgálatunk, amely kimutatta, hogy a magas antioxidáns tartalmú étrend, különösen a C-vitaminban, illetve dohányosokban az E-vitaminban gazdag csökkenti a stroke kockázatát), mert egy-egy vizsgálati formából csak egy-egy példát akartam bemutatni, illusztrálандó az adott módszertant. Emiatt nem diszkutáltam részletesebben a klinikai, népegészségügyi relevanciáját az eredményeknek. A tézis tekintetem az eredmények ilyen szempontból történő összefoglalásának. Ahogy azt egy másik bírálatban adott válaszómban írtam, „Az értekezés fő üzenetét pedig a bevezető megfogalmazza – „a nem-fertőző betegségek elterjedtsége, etiológiája, diagnóziisa és prognóziisa területén mennyire sokféle kutatási kérdés megválaszolására alkalmas az epidemiológia, milyen változatos a módszertana, és milyen jellegű információt, tudást tud szolgáltatni ezekről a betegségekről”. Az értekezés arról kívánja meggyőzni a tudományos közvéleményt, hogy napjainkra az epidemiológia vált az alkalmazott orvosi kutatás módszertanává. A klinikai, népegészségügyi szempontból releváns kapcsolatok az egészséggel kapcsolatos jelenségek és meghatározó tényezők között epidemiológiai módszerekkel hitelesen és hatékonyan vizsgálhatóak, legyen szó diagnosztikus, etiológiai vagy prognosztikus kutatási kérdésről. Az értekezésben szereplő konkrét vizsgálatok erről tesznek tanúságot.

Budapest, 2014. március 5.



Dr. Vokó Zoltán